

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pramipexol Retard Sandoz 0,26 mg comprimés à libération prolongée
Pramipexol Retard Sandoz 1,05 mg comprimés à libération prolongée
Pramipexol Retard Sandoz 2,1 mg comprimés à libération prolongée
Pramipexol Retard Sandoz 3,15 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,375 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 0,26 mg de pramipexole.

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 1,05 mg de pramipexole.

Chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 2,1 mg de pramipexole.

Chaque comprimé à libération prolongée contient 4,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 3,15 mg de pramipexole.

Veillez noter :

Les doses de pramipexole telles que publiées dans la littérature font référence à la forme sel.

Par conséquent, les doses seront exprimées en termes de pramipexole de forme base et pramipexole de forme sel (entre crochets).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Pramipexol Retard Sandoz 0,26 mg comprimés à libération prolongée : les comprimés mesurent 9 mm et sont blancs ou presque blancs, cylindriques, plats, à bords biseautés et portent le code gravé 026 sur une face.

Pramipexol Retard Sandoz 1,05 mg comprimés à libération prolongée : les comprimés mesurent 10 mm et sont blancs ou presque blancs, cylindriques, biconvexes et portent le code gravé 105 sur une face.

Pramipexol Retard Sandoz 2,1 mg comprimés à libération prolongée : les comprimés mesurent 10 mm et sont blancs ou presque blancs, cylindriques, biconvexes et portent le code gravé 210 sur une face.

Pramipexol Retard Sandoz 3,15 mg comprimés à libération prolongée : les comprimés mesurent 11 mm et sont blancs ou presque blancs, cylindriques, plats, à bords biseautés et portent le code gravé 315 sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pramipexol Retard Sandoz est indiqué chez l'adulte dans le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, c.-à-d. au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, lorsque l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les comprimés de Pramipexol Retard Sandoz à libération prolongée sont une formulation à une seule prise orale quotidienne de pramipexole.

Traitement initial

Les doses doivent être augmentées progressivement à partir d'une dose initiale de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour et ensuite augmentées tous les 5 à 7 jours. À condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Schéma d'augmentation de la posologie des comprimés de Pramipexol Retard Sandoz à libération prolongée		
Semaine	Dose quotidienne (mg de base)	Dose quotidienne (mg de sel)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne doit être augmentée de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) à intervalles hebdomadaires jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour. Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,05 mg de la forme base (1,5 mg de la forme sel) par jour (voir rubrique 4.8).

Les patients prenant déjà des comprimés de pramipexole peuvent changer de traitement et prendre la même dose de comprimés de Pramipexol Retard Sandoz à libération prolongée du jour au lendemain. Après le changement de traitement pour des comprimés de Pramipexol Retard Sandoz à libération prolongée, la dose peut être adaptée en fonction de la réponse clinique du patient (voir rubrique 5.1).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle de pramipexole doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 mg de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour. Pendant la phase d'augmentation de dose au cours d'études pivot, l'efficacité a été observée à partir d'une dose quotidienne de 1,05 mg de la forme base (1,5 mg de la forme sel). Les adaptations de doses supplémentaires doivent être réalisées en fonction de la réponse clinique et de l'apparition d'effets indésirables. Au cours d'essais cliniques, environ 5 % des patients ont été traités à des doses inférieures à 1,05 mg de la forme base (1,5 mg de la forme sel). Aux stades avancés de la maladie de Parkinson, des doses de pramipexole supérieures à 1,05 mg de la forme base (1,5 mg de la forme sel) par jour peuvent être utiles chez les patients chez lesquels une réduction du traitement par lévodopa est envisagée. Il est recommandé de réduire la dose de lévodopa à la fois pendant la phase d'augmentation posologique et pendant le traitement d'entretien par le pramipexole, en fonction des réactions de chaque patient (voir rubrique 4.5).

Oubli de dose

Lorsque la prise d'une dose est oubliée, les comprimés de Pramipexol Retard Sandoz à libération prolongée doivent être pris dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle. Après 12 heures, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise le lendemain à l'heure habituelle.

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques ou un syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif avec décroissance des doses de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite

être diminuée de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (voir rubrique 4.4). La survenue d'un syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques peut néanmoins se produire malgré la diminution progressive, et une augmentation temporaire de la dose peut s'avérer nécessaire avant de réduire à nouveau progressivement la dose (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

L'élimination du pramipexole est dépendante de la fonction rénale. Le schéma posologique suivant est recommandé en début de traitement:

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ou de la fréquence des doses n'est nécessaire.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 ml/min, le traitement doit être initié avec des comprimés de Pramipexol Retard Sandoz à libération prolongée de 0,26 mg un jour sur deux. Il convient de faire preuve de prudence et d'évaluer de façon approfondie la réponse clinique et la tolérance au traitement avant d'augmenter la dose quotidienne après une semaine. Si une augmentation supplémentaire de la posologie est nécessaire, les doses doivent être augmentées de 0,26 mg de pramipexole de la forme base à intervalles hebdomadaires jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole de la forme base (2,25 mg de la forme sel) par jour.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, le traitement avec des comprimés de pramipexole à libération prolongée n'est pas recommandé étant donné qu'il n'existe pas de données disponibles pour cette population de patients. L'usage de comprimés de pramipexole doit être envisagé.

En cas d'altération de la fonction rénale survenant au cours du traitement d'entretien, il convient de suivre les recommandations mentionnées ci-dessus.

Insuffisance hépatique

Un ajustement de la posologie n'est probablement pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, étant donné qu'environ 90 % du principe actif absorbé est excrété par les reins. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de pramipexole n'a pas été étudiée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de pramipexole chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée des comprimés de Pramipexol Retard Sandoz à libération prolongée dans la population pédiatrique dans le cadre de la maladie de Parkinson.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments et doivent être pris quotidiennement à environ la même heure.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsque le pramipexole est prescrit chez un patient atteint de la maladie de Parkinson et d'insuffisance rénale, une dose réduite est recommandée dans le sens de la rubrique 4.2.

Hallucinations

Les hallucinations sont un effet secondaire connu du traitement avec les agonistes dopaminergiques et

la lévodopa. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue d'hallucinations (surtout visuelles).

Dyskinésie

Aux stades avancés de la maladie de Parkinson, en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase initiale d'ajustement du pramipexole. Si elles se produisent, la dose de lévodopa doit être réduite.

Dystonie

Une dystonie axiale incluant un antécolis, une camptocormie et un pleurothotonus (syndrome de la tour de Pise), a été occasionnellement signalée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, après l'instauration du traitement par pramipexole ou une augmentation croissante de la dose. Même si la dystonie peut être un symptôme de la maladie de Parkinson, les symptômes de ces patients se sont améliorés après l'arrêt du traitement par pramipexole ou une réduction de la dose. Si une dystonie apparaît, le traitement dopaminergique doit faire l'objet d'une réévaluation et un ajustement de la dose de pramipexole doit être envisagé.

Apparition soudaine d'accès de sommeil et de somnolence

Le pramipexole a été associé à de la somnolence et à des épisodes d'accès de sommeil d'apparition soudaine, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Des accès de sommeil d'apparition soudaine, survenant au cours des activités quotidiennes, dans certains cas sans en prendre conscience et sans signes avertisseurs, ont été rapportés peu fréquemment. Les patients doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines durant un traitement par le pramipexole. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à un épisode d'accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines. De plus, une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être envisagés. En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en cas d'association avec d'autres médicaments sédatifs ou d'alcool (voir rubriques 4.5, 4.7 et 4.8).

Troubles du contrôle des impulsions

Les patients doivent être surveillés régulièrement pour l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et leurs aides à domicile doivent être avisés que des symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions incluant jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques y compris le pramipexole. Une réduction de dose/un arrêt décroissant progressif doit être envisagé/e si de tels symptômes apparaissent.

Manie et délire

Les patients doivent être surveillés régulièrement pour l'apparition de manie et de délire. Les patients et leurs aides à domicile doivent être avisés qu'une manie et un délire peuvent survenir chez les patients traités par pramipexole. Une réduction de dose/un arrêt décroissant progressif doit être envisagé/e si de tels symptômes apparaissent.

Patients présentant des troubles psychotiques

Les patients présentant des troubles psychotiques ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques encourus. L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Surveillance ophtalmologique

Une surveillance ophtalmologique est recommandée à intervalles réguliers ou si des troubles de la vision apparaissent.

Maladie cardiovasculaire sévère

En cas de maladie cardiovasculaire sévère, une attention particulière s'impose. Il est recommandé de surveiller la tension artérielle surtout au début du traitement en raison du risque d'hypotension orthostatique associé au traitement dopaminergique.

Syndrome malin des neuroleptiques

Des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés avec l'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique (voir rubrique 4.2).

Résidus dans les selles

Certains patients ont signalé la présence de résidus dans les selles pouvant ressembler à des comprimés à libération prolongée de pramipexole intacts. Si les patients rapportent ce type d'observation, le médecin doit réévaluer leur réponse au traitement.

Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques (SSAD)

Des cas de SSAD ont été rapportés avec des agonistes dopaminergiques, dont le pramipexole (voir rubrique 4.8). Pour arrêter le traitement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, le pramipexole doit être diminué progressivement (voir rubrique 4.2). Des données limitées suggèrent que les patients présentant des troubles du contrôle des impulsions ou recevant une dose journalière élevée et/ou des doses cumulées élevées d'agonistes dopaminergiques sont davantage exposés au risque de SSAD. Les symptômes de sevrage ne répondent pas à la lévodopa et peuvent inclure : apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs. Les patients doivent être informés du risque de survenue de symptômes de sevrage avant de réduire progressivement la dose de pramipexole et d'arrêter le traitement. Une surveillance étroite doit être mise en place pendant cette période. En cas de symptômes de sevrage sévères et/ou persistants, la reprise temporaire du traitement par pramipexole à la dose efficace la plus faible peut être envisagée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Liaison aux protéines plasmatiques

Le taux de liaison du pramipexole aux protéines plasmatiques est très faible (< 20 %) et sa biotransformation est peu importante chez l'homme. Par conséquent, le risque d'interaction avec d'autres médicaments ayant un effet sur la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination par biotransformation est peu probable. Étant donné que les médicaments anticholinergiques sont éliminés principalement par biotransformation, le potentiel d'interactions est limité bien qu'elles n'aient pas été étudiées. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la sélégiline et la lévodopa.

Inhibiteurs/compétiteurs de la voie d'élimination rénale active

La cimétidine a réduit la clairance rénale du pramipexole d'environ 34 %, vraisemblablement par inhibition du système de transport sécrétoire tubulaire rénal des médicaments cationiques. Par conséquent, les médicaments qui sont inhibiteurs de cette voie d'élimination rénale active ou qui sont éliminés par cette voie, tels que la cimétidine, l'amantadine, la mexilétine, la zidovudine, le cisplatine, la quinine et le procaïnamide peuvent interagir avec le pramipexole et entraîner une réduction de la clairance du pramipexole. La réduction de la dose de pramipexole doit être envisagée en cas d'association de l'un de ces médicaments avec du pramipexole.

Association à la lévodopa

Lorsque le pramipexole est administré en association à la lévodopa, il est recommandé de réduire la dose de lévodopa et de maintenir la dose des autres médicaments antiparkinsoniens tout en augmentant la dose de pramipexole.

En raison de possibles effets additifs, la prudence est de rigueur lorsque les patients prennent d'autres médicaments sédatifs ou de l'alcool en association avec le pramipexole (voir rubriques 4.4, 4.7 et 4.8).

Médicaments antipsychotiques

L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir rubrique 4.4), par ex. si des effets antagonistes peuvent être attendus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'effet du traitement sur la grossesse et l'allaitement n'a pas été étudié chez l'homme. Le pramipexole n'a pas montré d'effets tératogènes chez le rat et le lapin, mais des effets embryotoxiques ont été observés chez le rat à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le pramipexole ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue, c.-à-d. si le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus.

Allaitement

Étant donné que le pramipexole inhibe la sécrétion de prolactine chez l'homme, il faut s'attendre à une inhibition de la lactation. L'excrétion du pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez les femmes. Chez la rate, la concentration de radioactivité liée au principe actif s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma.

En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser le pramipexole pendant l'allaitement. Cependant, si ce traitement s'avère indispensable, l'allaitement doit être interrompu.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée sur l'effet du traitement sur la fertilité chez l'homme. Les études réalisées chez l'animal ont montré que le pramipexole avait un effet sur les cycles œstraux et réduisait la fertilité des femelles tel qu'attendu pour un agoniste dopaminergique. Toutefois, ces études n'ont pas indiqué d'effet nocif direct ou indirect sur la fertilité des mâles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le pramipexole peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des hallucinations ou une somnolence peuvent survenir.

Les patients sous pramipexole qui sont sujets à une somnolence et/ou à des épisodes d'accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être avertis de s'abstenir de conduire ou de se livrer à des activités au cours desquelles une baisse de la vigilance pourrait les exposer ou exposer les autres à un risque de blessures graves voire de décès (par ex. lors de l'utilisation de machines), et cela jusqu'à disparition de ce type d'épisodes et de la somnolence (voir également les rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

D'après l'analyse d'essais cliniques contrôlés contre placebo regroupés, comprenant au total 1 778 patients atteints de la maladie de Parkinson sous traitement par pramipexole et 1 297 patients sous placebo, des effets indésirables liés au médicament ont été fréquemment rapportés dans les 2 groupes. Au moins un effet indésirable lié au médicament a été rapporté par 67 % des patients sous pramipexole et par 54 % des patients sous placebo.

La majorité des effets indésirables se manifestent généralement en début de traitement et la plupart d'entre eux tendent à disparaître même lorsque le traitement est poursuivi.

Dans les classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont répertoriés par fréquence (nombre de patients pouvant présenter l'effet), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment ($\geq 5\%$) rapportés, plus fréquents avec le traitement par pramipexole que par placebo étaient : nausées, dyskinésie, hypotension, vertiges, somnolence, insomnie, constipation, hallucinations, céphalées et fatigue. L'incidence de la somnolence est augmentée pour des doses supérieures à 1,5 mg de pramipexole de la forme sel par jour (voir rubrique 4.2). Un effet indésirable lié au médicament plus fréquemment observé en association avec la lévodopa était la dyskinésie. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier si les doses de pramipexole sont augmentées trop rapidement.

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable lié au médicament
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Affections psychiatriques	
Fréquent	Rêves anormaux, symptômes comportementaux de troubles du contrôle des impulsions et compulsions ; confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquent	Hyperphagie boulimique ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation, délire
Rare	Manie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Vertiges, dyskinésie, somnolence
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles de la vision incluant diplopie, vision floue et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque ¹
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, hoquet
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Hypersensibilité, prurit, éruption cutanée
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	Erection pénienne spontanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue, œdème périphérique
Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques, incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
Investigations	
Fréquent	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquent	Prise de poids

¹Cet effet indésirable a été observé avec l'expérience obtenue après mise sur le marché. Avec 95 % de certitude, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à peu fréquent, mais pourrait être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible puisque l'effet secondaire ne s'est pas produit

parmi les données d'essai clinique de 2 762 patients atteints de la maladie de Parkinson traités avec le pramipexole.

Description de certains effets indésirables particuliers

Somnolence

Le pramipexole est fréquemment associé à des cas de somnolence et a été peu fréquemment associé à une somnolence diurne marquée et des épisodes d'accès de sommeil d'apparition soudaine (voir aussi rubrique 4.4).

Troubles de la libido

Le pramipexole peut être associé, peu fréquemment, à des troubles de la libido (augmentation ou diminution).

Troubles du contrôle des impulsions

Jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses et achats compulsifs, hyperphagie boulimique et alimentation compulsive peuvent se produire chez les patients traités avec des agonistes dopaminergiques y compris le pramipexole (Voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Au cours d'une étude cas-témoins et de sélection rétrospective transversale comprenant 3 090 patients atteints de la maladie de Parkinson, 13,6 % des patients recevant un traitement dopaminergique ou un traitement non dopaminergique ont présenté des symptômes d'un trouble du contrôle des impulsions au cours des six derniers mois. Les manifestations observées comprennent : jeu pathologique, achats compulsifs, hyperphagie boulimique, et comportement sexuel compulsif (hypersexualité). Des facteurs de risque indépendants possibles pour les troubles du contrôle des impulsions comprenaient les traitements dopaminergiques et des doses plus élevées du traitement dopaminergique, un âge plus jeune (≤ 65 ans), statut marital non marié/e et antécédents familiaux auto-déclarés de comportements liés aux jeux excessifs.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque a été rapportée au cours d'études cliniques et de l'expérience obtenue après la mise sur le marché chez des patients traités par pramipexole. Lors d'une étude pharmaco-épidémiologique, l'usage du pramipexole a été associé à un risque accru d'insuffisance cardiaque en comparaison avec son non-usage (rapport de risque observé 1,86 ; IC à 95 %, 1,21-2,85).

Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques

Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lorsque l'on diminue progressivement la dose ou que l'on arrête les agonistes dopaminergiques, tel que le pramipexole. Les symptômes comprennent l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue, une sudation et des douleurs (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Aucune donnée clinique n'est disponible quant au surdosage massif. On pourrait s'attendre à des effets indésirables liés aux propriétés pharmacodynamiques d'un agoniste dopaminergique, incluant nausées, vomissements, hyperkinésie, hallucinations, agitation et hypotension. Il n'existe pas d'antidote établi pour le surdosage par un agoniste dopaminergique. En cas de signes de stimulation du système nerveux central, un neuroleptique peut être indiqué. La prise en charge du surdosage peut nécessiter des mesures générales de support, avec lavage gastrique, liquides intraveineux, administration de charbon actif et

une surveillance électrocardiographique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiparkinsoniens, agonistes dopaminergiques, code ATC : N04BC05.

Mécanisme d'action

Le pramipexole est un agoniste dopaminergique qui se fixe avec une forte sélectivité et une forte spécificité sur la sous-famille de récepteurs dopaminergiques D2 au sein desquels il présente une affinité préférentielle pour les récepteurs D3, et exerce une activité intrinsèque complète.

Le pramipexole atténue les déficits moteurs parkinsoniens par stimulation des récepteurs dopaminergiques du striatum. Des études chez l'animal ont montré que le pramipexole inhibe la synthèse, la libération et la vitesse de renouvellement de la dopamine.

Effets pharmacodynamiques

Chez des volontaires humains, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine. Au cours d'un essai clinique réalisé auprès de volontaires en bonne santé chez lesquels le pramipexole en comprimés à libération prolongée a été augmenté plus vite (tous les 3 jours) que recommandé et jusqu'à 3,15 mg de pramipexole de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour, on a noté une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Un tel effet n'a pas été observé au cours d'études chez des patients.

Efficacité et sécurité clinique dans le cadre de la maladie de Parkinson

Chez les patients, le pramipexole atténue les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des essais cliniques contrôlés contre placebo ont inclus environ 1 800 patients aux stades I à V selon l'échelle de Hoehn et Yahr, traités par pramipexole. Parmi ces patients, environ 1 000 présentaient un stade plus avancé de la maladie, étaient traités en plus avec de la lévodopa et souffraient de complications motrices.

Aux stades précoce et avancé de la maladie de Parkinson, l'efficacité du pramipexole au cours d'essais cliniques contrôlés a été maintenue pendant six mois environ. Lors d'essais de suivi en ouvert réalisés sur plus de trois ans, il n'y a pas eu de signes de diminution de l'efficacité.

Au cours d'un essai clinique contrôlé en double aveugle d'une durée de 2 ans, le traitement initial par pramipexole a significativement retardé l'apparition des complications motrices et a réduit leur fréquence en comparaison à un traitement initial par lévodopa. Ce retard d'apparition des complications motrices avec le pramipexole doit être mis en balance avec une amélioration plus importante de la fonction motrice avec la lévodopa (telle que mesurée par la différence moyenne dans le score UPDRS). Dans le groupe pramipexole, l'incidence globale des hallucinations et de la somnolence était généralement plus élevée au cours de la phase d'augmentation posologique. Cependant, il n'y a pas eu de différence significative au cours de la phase d'entretien. Ces points doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par pramipexole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

La sécurité et l'efficacité du pramipexole en comprimés à libération prolongée dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été évaluées dans le cadre d'un programme de développement de médicament multinational consistant en trois essais contrôlés randomisés. Deux essais ont été menés chez des patients à un stade précoce de la maladie de Parkinson et un essai a été mené chez des patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson.

Dans un essai contrôlé contre placebo en double aveugle incluant au total 539 patients à un stade précoce de la maladie de Parkinson, la supériorité des comprimés de pramipexole à libération prolongée par

rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement à la fois sur le critère de jugement principal d'efficacité (parties II + III du score UPDRS) et sur les critères de jugement secondaires principaux d'efficacité (taux de patients répondeurs sur les échelles CGI-I et PGI-I). Le maintien de l'efficacité a été mis en évidence chez des patients traités pendant 33 semaines. Les comprimés de pramipexole à libération prolongée n'étaient pas inférieurs aux comprimés de pramipexole à libération immédiate tel qu'évalué sur les parties II + II du score UPDRS à la semaine 33.

Au cours d'un essai contrôlé contre placebo en double aveugle incluant au total 517 patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson qui prenaient également de la lévodopa, la supériorité des comprimés de pramipexole à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement à la fois sur le critère de jugement principal d'efficacité (parties II + III du score UPDRS) et sur les critères de jugement secondaires principaux (off-time) d'efficacité.

L'efficacité et la tolérabilité d'un changement de traitement, du jour au lendemain, passant des comprimés de pramipexole aux comprimés de pramipexole à libération prolongée à la même dose quotidienne ont été évaluées lors d'une étude clinique en double aveugle chez des patients à un stade précoce de la maladie de Parkinson.

L'efficacité était maintenue chez 87 des 103 patients qui ont changé de traitement et qui sont passés aux comprimés de pramipexole à libération prolongée. Parmi ces 87 patients, 82,8 % ont gardé la même dose, 13,8 % l'ont augmentée et 3,4 % l'ont réduite.

Chez la moitié des 16 patients qui n'ont pas répondu au critère d'efficacité maintenue sur les parties II + III du score UPDRS, le changement par rapport aux valeurs initiales n'était pas considéré comme cliniquement pertinent.

Un seul patient qui a changé son traitement et est passé au pramipexole a présenté un effet indésirable lié au médicament entraînant son retrait de l'étude.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre de la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le pramipexole est complètement absorbé. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %.

Dans un essai de phase I, évaluant les comprimés de pramipexole à libération immédiate et ceux à libération prolongée, pris à jeun, les concentrations plasmatiques minimales et maximales (C_{min} , C_{max}) et l'exposition (AUC) de la même dose quotidienne de comprimés de pramipexole à libération prolongée administrés une fois par jour et de comprimés de pramipexole administrés trois fois par jour étaient équivalentes.

L'administration une fois par jour de comprimés de pramipexole à libération prolongée produit des fluctuations moins fréquentes de la concentration plasmatique de pramipexole sur 24 heures comparée à l'administration trois fois par jour de comprimés de pramipexole à libération immédiate.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 6 heures environ après l'administration de la prise unique de comprimés de pramipexole à libération prolongée. L'état d'équilibre de l'exposition est atteint au plus tard après 5 jours d'administration continue.

La prise concomitante d'aliments n'a généralement pas d'effet sur la biodisponibilité du pramipexole. L'ingestion d'un repas riche en matières grasses a provoqué une augmentation de la concentration maximale (C_{max}) d'environ 24 % après l'administration d'une dose unique et d'environ 20 % après les

administrations de doses multiples et un retard d'environ 2 heures de temps pour atteindre la concentration maximale chez des sujets en bonne santé. L'ingestion concomitante d'aliments n'a pas eu d'effet sur l'exposition totale au médicament (AUC). L'augmentation de la C_{max} n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans les études de phase III qui ont établi la sécurité et l'efficacité des comprimés de pramipexole à libération prolongée, les patients ont été avisés de prendre le médicament à l'étude sans considération de l'ingestion d'aliments.

Bien que le poids corporel n'ait pas d'impact sur l'AUC, on a constaté qu'il exerçait une influence sur le volume de distribution et par conséquent sur les concentrations maximales C_{max} . Une perte de poids de 30 kg conduit à une augmentation de 45 % de la C_{max} . Cependant, au cours d'essais de phase III chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, il n'a été décelé aucune influence cliniquement significative du poids corporel sur l'effet thérapeutique et la tolérabilité des comprimés de pramipexole à libération prolongée.

Le pramipexole présente une cinétique linéaire et une petite variation inter-patients des taux plasmatiques.

Distribution

Chez l'homme, le taux de liaison du pramipexole aux protéines est très faible (< 20 %) et le volume de distribution est important (400 l). Chez le rat, des concentrations élevées ont été observées dans le tissu cérébral (environ 8 fois supérieures aux concentrations plasmatiques).

Biotransformation

Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé.

Élimination

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale est d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) varie entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité après administration de doses répétées ont montré que le pramipexole exerçait des effets fonctionnels, principalement au niveau du SNC et de l'appareil reproducteur féminin, probablement par exacerbation de l'effet pharmacodynamique du pramipexole.

Des diminutions des pressions diastolique et systolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cochon nain ; et chez le singe, une tendance à un effet hypotenseur a été perçue.

Les effets potentiels du pramipexole sur la reproduction ont été étudiés chez le rat et le lapin. Le pramipexole n'a pas montré d'effets tératogènes chez le rat et le lapin mais des effets embryotoxiques ont été observés chez le rat à des doses maternotoxiques. Étant donné le choix des espèces animales et le nombre limité de paramètres étudiés, les effets indésirables du pramipexole sur la grossesse et la fertilité masculine n'ont pas été totalement élucidés.

Un retard du développement sexuel (c.-à-d. séparation préputiale et ouverture vaginale) a été observé chez le rat. Sa pertinence chez l'homme est inconnue.

Le pramipexole n'a pas montré d'effets génotoxiques. Lors d'une étude de cancérogénicité, des rats mâles ont développé une hyperplasie et des adénomes des cellules de Leydig, expliqués par l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette découverte n'est pas cliniquement pertinente pour l'homme. Cette même étude a également montré qu'à des doses égales ou supérieures à 2 mg/kg (forme sel), le pramipexole était associé à une dégénérescence de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière

constatation n'a pas été observée chez le rat pigmenté, ni lors d'une étude de cancérogénicité de 2 ans chez la souris albinos ni chez toute autre espèce étudiée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Hydrogénophosphate de calcium
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes OPA-A1-PVC/A1 : 10, 30 et 100 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens, Medialaan 40
B- 1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE461297 (0,26 mg)
BE461315 (1,05 mg)
BE461333 (2,1 mg)
BE461351 (3,15 mg)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 Août 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du RCP : 01/2025